



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 352/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.  
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych  
zawierających substancje czynne: danazol w zakresie wskazań  
do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych  
niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: danazol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie oraz zespół mielodysplastyczny - MDS.*

#### Uzasadnienie

*Są to leki tradycyjnie stosowane w Polsce w leczeniu wymienionych wskazań i nie ma dobrych racji klinicznych i ekonomicznych, aby zaniechać ich stosowania.*

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **danazol** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną danazol, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.**

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
321	danazolom	Danazol Jelfa, tabl. , 200 mg, 100 tabl.. 5909990282517	73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny – danazol	Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; Zespół mielodysplastyczny (MDS)
322		Danazol Polfarmex, tabl. , 200 mg, 100 tabl. (fiol.), 5909990925339		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia



25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

### **Problem zdrowotny**

Małopłytkowość jest to liczba płytek krwi wynosząca  $<150\ 000/\mu\text{l}$ . Małopłytkowości autoimmunologiczne spowodowane są przez nadmiernie szybkie usuwanie płytek krwi z krążenia (małopłytkowości „obwodowe”), które następuje wskutek obecności autoprzeciwciał skierowanych przeciwko własnym płytkom krwi.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, myelodysplastic syndromes; klasyfikowane wg ICD-10 jako D46) to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla niego są: nieefektywna hematopoeza oraz zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej, z powodu niezdolności tych niedojrzałych komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Danazol jest syntetycznym steroidem, pochodną 17 $\alpha$ -acetylotestosteronu. Wykazuje stosunkowo wyraźne powinowactwo do receptorów androgenowych, słabiej wyrażone powinowactwo do receptorów progestagenowych i najmniejsze powinowactwo do receptorów estrogenowych.

Hamuje syntezę i uwalnianie hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH) z przysadki oraz syntezę hormonów jajnika. Wiąże się z receptorami dla hormonów płciowych w narządach docelowych.

Supresyjne działanie danazolu na oś podwzgórze-przysadka-gonady jest odwracalne, cykliczna czynność tego układu na ogół powraca po 60 - 90 dniach od zakończenia leczenia.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Eksperti wskazują, że standardowo w MDS stosuje się przede wszystkim: cytarabinę, azacytydynę, HSCT oraz lenalidomid u chorych z del (5q). Rekomendacje kliniczne światowych organizacji i towarzystw medycznych są zgodne z opiniami polskich ekspertów. Żadne ze źródeł nie wymienia danazolu lub innej substancji z tej grupy leków jako opcji terapeutycznej.

Rekomendacje kliniczne światowych organizacji i towarzystw medycznych wymieniają w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie: cyklosporynę, cyklofosfamid, rytuksymab, winkrystynę, winblastynę. Żadne ze źródeł nie wymienia innej substancji z tej grupy leków co danazol jako opcji terapeutycznej.

Na aktualnym wykazie leków refundowanych figurują dwa leki z refundacją w ocenianych wskazaniach: cyklosporyna i cyklofosfamid, także do stosowania poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Na podstawie dostępnych informacji nie można jednoznacznie wskazać komparatorów dla danazolu we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS).

### **Skuteczność kliniczna**

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS), u których stosowano danazol. Dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe, są to serie przypadków lub opisy przypadków, w których leczeniu danazolem poddano zaledwie kilka osób. Większość publikacji pochodzi z lat osiemdziesiątych i nie są dostępne publikacje pełnotekstowe. Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych nie można jednoznacznie stwierdzić czy stosowanie danazolu w ocenianych wskazaniach jest skuteczne. Wyniki w odnalezionych publikacjach stały ze sobą w sprzeczności.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Do działań niepożądanych występujących wskutek leczenia danazolem wymienionych w charakterystyce Produktu Leczniczego należą: działanie androgenizujące, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki

łączonej, zaburzenia serca, zaburzenia naczyń, zaburzenia oka, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia biochemiczne w badaniach diagnostycznych, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit.

Na stronie Prescrire odnaleziono 3 artykuły, w których danazol był wymieniany jako lek powodujący przyrost wagi, wysypkę trądzikopodobną oraz nadciśnienie śródczaszkowe.

Na stronie URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących danazolu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Brak danych.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono łącznie 11 rekomendacji klinicznych, 4 dla jednej z postaci małopłytkowości autoimmunizacyjnej tj. samoistnej plamicy małopłytkowej (ang. immune thrombocytopenic purpura, ITP) oraz 7 dla zespołów mielodysplastycznych (MDS). Żadna z rekomendacji dla MDS nie wymienia danazolu jako opcji terapeutycznej. W przypadku ITP dwie rekomendacje wymieniają danazol jako opcję terapeutyczną w 2 lub 3 linii leczenia (Provan 2010, ISTH 2012).

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania danazolu we wskazaniach małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-431-14/2013, Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS), grudzień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 10 grudnia 2013r.